

**ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕК-
РОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА ПРИ
КОМБИНИРОВАННОМ И
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ
РАКОМ**

Витебский государственный
медицинский университет

Фактор некроза опухолей альфа (ФНО-А) был открыт в 1975 г. При исследовании сыворотки животных, получавших инъекции бцж или *corinebact. Parvum* [1]. Сыворотка этих животных оказывала цитотоксический эффект на опухолевые клетки *in vitro* [1,2,13]. Было показано, что ФНО-А секретируется разнообразными клетками организма человека и является цитокином с множественной биологической, иммунорегуляторной и противоопухолевой активностью [1].

Доклинические исследования показали, что рекомбинантный ФНО-А в исследованиях *in vivo* вызывал обширный некроз и регрессию некоторых опухолей [1,8]. Имеются данные об использовании ФНО-α при лечении больных ПКР [15].

Сывороточный уровень ФНО-α может рассматриваться как показатель воспаления в результате опухолевого процесса или оперативного вмешательства, как показатель ответа на введение интерлейкина-2, клинически связан с напряжением иммунитета на момент обследования, может служить прогностическим фактором. Больные ПКР с нормальным уровнем ФНО-α в плазме до начала лечения имеют хороший прогноз клинического течения заболевания. Сывороточные концентрации ФНО-α, исследованные во время курса лечения, отражали исход терапии интерфероном-α [3,5]. Уровни ФНО-α в сыворотке были выше при поздних стадиях ПКР по сравнению со здоровыми и больными с ранними стадиями ПКР и, возможно, являлись причиной похудения и раковой кассексии [12]. Другие авторы показали, что повышенный уровень ФНО-α не коррели-

ровал со стадией, степенью злокачественности, клеточным типом опухоли, а экспрессия генов ФНО-α не определялась в ткани ПКР [9]. В других исследованиях уровни ФНО-α значительно не отличались у больных ПКР с наличием или отсутствием лихорадки и потери веса и не коррелировали с размером опухоли [14].

Исследование уровней ФНО-α в моче не было информативно для диагностики или мониторинга терапии больных ПКР [11].

При лечении больных ПКР были получены другие данные по концентрации ФНО-α в крови. Повышенный уровень ФНО-α в крови больных, леченных интерлейкином (ИЛ-2), может возникать из-за системной воспалительной реакции и активации эндотелия [10]. Повышение ФНО-α в крови статистически достоверно ассоциировалось с выживаемостью без прогрессирования больных ПКР и было прогностическим фактором у больных, получающих ИЛ-2 [7]. Продукция ФНО-α после стимуляции ИЛ-2 была связана с клиническим исходом, будучи более низкой у реагирующих больных по сравнению с не реагирующими на лечение ИЛ-2 [6]. Другие авторы показали, что концентрация в крови и биологическая активность ФНО-α была значительно выше в группе больных ПКР, у которых была клиническая реакция на лечение ИЛ-2 [4].

Учитывая все вышеописанное, нами было предпринято исследование динамики концентрации ФНО-А у больных ПКР при комбинированном и комплексном лечении с использованием ронколейкина®.

МЕТОДЫ

Сывороточная концентрация ФНО-α исследовалась у 28 доноров (контроль) и у 61 больного ПКР с III стадией заболевания. Из них 49 больных получили комплексное лечение (радикальная нефрэктомия + курсы АИТ в послеоперационном периоде) и 12 больных комбинированное лечение (радикальная нефрэктомия + курс лучевой терапии 20 ГР в предоперационном периоде). Больные ПКР лечились по разработанным нами схемам лечения. В

качестве иммуномодулятора использовался лекарственный препарат ронколейкин®. Сывороточную концентрацию ФНО-α определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы пр-ва ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Ронколейкин® - рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 человека, производства ооо «биотех» (Россия, г. Санкт – петербург), который получен по рекомбинантной днк-технологии с использованием штамма непатогенных пекарских дрожжей *saccharomyces cerevisiae*, содержащих встроенный генно-инженерным путем ген, кодирующий синтез интерлейкина-2. Ронколейкин в ампуле по 500 000 ед вводили внутривенно, по следующим схемам лечения:

Схема лечения №1: (n=18) Ронколейкин® в/венно, капельно в разовой дозе 1 млн. ЕД, инфузия не менее 4 часов, ежедневно, №5, курсовая доза 5 млн. ЕД – в раннем послеоперационном периоде. Аналогичный курс лечения (курсовая доза 5 млн. ЕД) - в позднем послеоперационном периоде. Суммарная доза двух курсов 10 млн. ЕД.

Схема лечения №2: (n=15) Ронколейкин® в/венно капельно в разовой дозе 1 млн. ЕД, инфузия не менее 4 часов, ежедневно, №5, курсовая доза 5 млн. ЕД – в раннем послеоперационном периоде.

Схема лечения №4: (n=8) Ронколейкин® в/венно капельно в разовой дозе 2 млн. ЕД, инфузия не менее 4 часов, через сутки, №5, курсовая доза 10 млн. ЕД – в раннем послеоперационном периоде.

Группы больных ПКР и доноры (см. табл. 1.3.):

1. Больные ПКР с III стадией заболевания через 3 мес. после РН+АИТ по схеме №1, без прогрессирования (n=18).
2. Больные ПКР с III стадией заболевания через 3 мес. после РН+АИТ по схеме №2, без прогрессирования (n=15).
3. Больные ПКР через 3 мес. после РН+АИТ по схеме №4, без прогрессирования (n=3).
4. Доноры (n=28).
5. Больные ПКР с III стадией заболевания через 6,5±1,71 сут. после РН+АИТ по схеме №1 (n=18).
6. Больные ПКР с III стадией заболевания через 7,1±1,24 сут. после РН+АИТ по

Таблица 1.1. динамика СК ФНО-А у больных пкр при комбинированном лечении

Больные ПКР с III ст. - до комбинированного лечения, (n=12)	Те же больные в раннем послеоперационном периоде. (n=12)	Те же больные через 3 мес. после комбинированного лечения, (n=12)	Доноры, (n=28)
63,22±10,87 пг/мл	4,63±1,37 пг/мл	58,40±20,96 пг/мл	35,07±11,48 пг/мл

Таблица 1.2 Динамика СК ФНО-α у больных ПКР при комплексном лечении

Схемы лечения:	Больные ПКР с III ст. через 5-8 сут. после комплексного лечения	Больные ПКР с III ст. через 3 мес. после комплексного лечения
РН + АИТ по схеме №1 (n=18)	141,24±36,64 пг/мл	104,88±18,70 пг/мл
РН + АИТ по схеме №2 (n=15)	138,30±45,51 пг/мл	168,79±45,90 пг/мл
РН + АИТ по схеме №4 (n=8)	283,81±47,94 пг/мл	477,63±69,91 пг/мл

Таблица 1.3. Достоверные различия СК ФНО-α в группах больных ПКР и доноров

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Больные ПКР через 3 мес. после АИТ по сх. №1 (n=18).	-	**	-	***	**	**	*	**	***	**
2. Больные ПКР через 3 мес. после АИТ по сх. №2 (n=15).	**	-	***	***	-	-	*	**	***	**
3. Больные ПКР через 3 мес. после АИТ по сх. №4 (n=3).	-	***	-	***	***	***	*	***	***	***
4. ДОНОРЫ (n=28)	***	***	***	-	***	**	***	**	***	p<0,1
5. Больные ПКР через 6,5±1,71 сут. после АИТ по схеме №1 (n=18).	**	-	***	***	-	-	**	**	***	*
6. Больные ПКР через 7,1±1,24 сут. после АИТ по схеме №2 (n=15).	**	-	***	**	-	-	**	*	***	*
7. Больные ПКР через 5,8±1,50 после АИТ по схеме №4 (n=8).	*	*	*	***	**	**	-	***	***	**
8. Больные ПКР до комб. лечения (n=12)	**	**	***	**	**	*	***	-	***	-
9. Больные ПКР после комб. лечения в раннем п/о периоде (n=12)	***	***	***	***	***	***	***	***	-	***
10. Больные ПКР через 3 мес. после комб. лечения (n=12)	**	**	***	p<0,1	*	*	**	-	***	-

При p<0,05 (*), при p<0,01 (**), при p<0,001 (***), при p<0,1 – тенденции.

- схеме №2 (n=15).
7. Больные ПКР через $5,8 \pm 1,50$ после РН+АИТ по схеме №4 (n=8).
 8. Больные ПКР до РН+ЛТ 20ГР (n=12).
 9. Больные ПКР в раннем послеоперационном периоде после РН+ЛТ 20 ГР (n=12).
 10. Больные ПКР через 3 мес. после РН+ЛТ 20ГР, без прогрессирования заболевания (n=12).
 - 11.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения СК ФНО-α представлены в таблицах 1.1, 1.2. В группах исследуемых больных ПКР и доноров определяли средние арифметические значения ФНО-α и средние (σ) квадратические отклонения, с последующей оценкой достоверных различий вышеуказанных показателей (по критерию t) между группами. Группы больных ПКР были однородными. Достоверные различия между группами были при $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***). При $p < 0,1$ – тенденция.

Достоверные различия СК ФНО-А в группах больных ПКР и доноров представлены в таблице 1.3. СК ФНО-А была достоверно выше у больных ПКР по сравнению с донорами, однако, резко снижалась в раннем послеоперационном периоде после РН. Комплексное лечение с использованием ронколейкина® приводило к повышению уровня ФНО-А у больных ПКР в послеоперационном периоде, что может иметь положительное значение в повышении противоопухолевой резистентности больного ПКР. У больных ПКР через 3 мес. После комплексного лечения СК ФНО-А была достоверно выше, чем в группе доноров и больных ПКР, которым было проведено комбинированное лечение. При комбинированном лечении в позднем послеоперационном периоде уровень ФНО-А возвращался к предоперационному уровню и достоверно не отличался от СК ФНО-А в группе доноров. Комбинированная терапия не оказывала существенного влияния на уровень ФНО-А в крови.

Сроки наблюдения пациентов составили 24 мес. Прогрессирование заболева-

ния отмечено только у 5 из 49 больных (10,2%).

ВЫВОДЫ:

1. Сывороточная концентрация ФНО-α достоверно выше у больных ПКР с III ст. и II клин. группой по сравнению с донорами, резко снижается в раннем послеоперационном периоде и достоверно не отличается от СК ФНО-α через 3 мес. после комбинированного лечения.
2. Комплексное лечение больных ПКР с использованием ронколейкина® приводит к достоверному повышению сывороточной концентрации ФНО-α как через 5-9 сут., так и через 3 мес. после лечения, что следует расценивать как показатель реакции на введение ронколейкина и мобилизацию противоопухолевого иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Билынский Б.Т., Володько Н.А., Шпарык Я.В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. – Киев: Наук. думка, 1991. – 248 с.
2. Недоспасов С.А., Турецкая Р.Л., Шахов А.Н. Факторы некроза опухолей // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. – 1988. – Т. 22. – С. 91-125.
3. Are angiogenic factors, cytokines, and soluble adhesion molecules prognostic factors in patients with renal cell carcinoma? C. Dosquet, M.C. Coudert, E. Lepage et al. // Clin. Cancer. Res. – 1997. – Vol.3, №12(Pt 1). – P.2451-2458.
4. Correlation between clinical response to interleukin 2 therapy and sustained production of tumor necrosis factor. J.Y. Blay, M.C. Favrot, S. Negrier et al. // Cancer Res. – 1990. – Vol. 50, №8. – P.2371-2374.
5. Efficacy of continuous subcutaneous infusion therapy using interferon alpha and the possible prognostic indicator of TNF-alpha in renal cell carcinoma. H. Matsuyama, M. Yamamoto, S. Yoshihiro et al. // Int. J. Urol. – 1997. – Vol. 4, №5. – P. 447-450.
6. In vitro production of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 by mononuclear blood cells of patients with renal cell carcinoma undergoing rIL-2 treatment. Relation between clinical response and TNF-alpha production. G.G.

Hermann, J. Zeuthan, P.F. Geertsens et al. // Cytokine.- 1992.- Vol.4, №2.- P.144-150.

7. In vivo tumor necrosis factor-alpha as indicator of biologic and clinical response to low-dose SC recombinant interleukin 2. M. Meffert, A. Schomburg, E.L. Hanninen et al. // Anticancer Res.- 1995.- Vol. 15, №1.- P.127-132.

8. Isolated perfusion of the kidney with tumor necrosis factor for localized renal-cell carcinoma. M.M. Walther, S.B. Jennings, P.L. Choyke et al. // World. J. Urol.- 1996.- Vol. 14, Suppl.1.- P.2-7.

9. Serum levels and gene expressions of interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human renal cell carcinomas. T. Hamao, H. Kanayama, M. Kan et al. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.- 1994.- Vol. 85, №4.- P.563-570.

10. Serum levels of soluble cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) and of cytokine TNF-alpha increase during interleukin-2 therapy. C. Fortis, L. Galli, G. Consogno et al. // Clin. Immunol. Immunopathol.- 1995.- Vol. 76, №2.- P.142-147.

11. Study on urinary levels of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with renal cell carcinoma. B. Shi, H. Nakazawa, O. Ryoji, et al. // Hinyokika Kyo.- 1998.- Vol.44, №3.- P.143-147.

12. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 production by peripheral blood monocytes in patients with renal cell carcinoma. S. Ikemoto, K. Sugimura, N. Yoshida, et al. // Anticancer Res.- 2000.- Vol. 20, №1A.- P. 317-321.

13. Tumor necrosis factor (TNF) alpha: control of TNF-sensitivity and molecular mechanisms of TNF-mediated growth inhibition. K. Pfizenmaier, M. Kronke, P. Scheurich et al. // Blut.- 1987.- №55.- P.1-10.

14. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-6 in patients with renal cell carcinoma. C. Dosquet, A. Schaetz, C. Faucher et al. // Eur. J. Cancer.- 1994.- Vol. 30A, №2. P.162-167.

15. Wirth M. The current use of interferons, interleukin-2 and tumor necrosis factor in renal cell cancer // Urol. Int.- 1991.- Vol. 47, №4.- P.219-230.